

019675

Hill-Loev Case 1

B 64 306 D8

DESCRIPTION

jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par

la société dite :

SMITHKLINE CORPORATION,

ayant pour objet: Nouveaux benzofurannes substitués.

Qualification proposée:

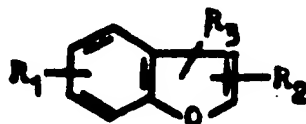
BREVET D'INVENTION

Priorité d'une demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 21 septembre 1973 sous le n° 399 573 aux noms de D.T. HILL et B. LOEV

014675

La présente invention est relative à de nouveaux benzofurannes substitués possédant une activité pharmacologique intéressante. Plus spécifiquement, les composés conformes à l'invention ont un effet vasodilatateur sur les vaisseaux coronaires et conviennent pour le traitement de l'angine de poitrine. Au surplus, ces composés peuvent être intéressants à titre d'agents anti-hypertension.

Les composés selon l'invention sont ceux qui répondent à la formule de structure suivante:

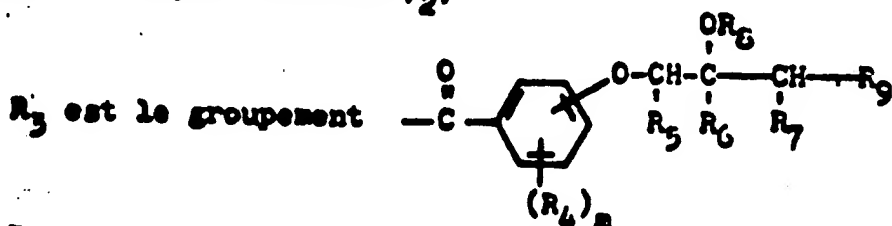


Formule I

dans laquelle

R_1 est de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle;

R_2 est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle $(C_6H_5)_n$ où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, halogène, NH_2 , NH (alcoyle inférieur) ou N (alcoyle inférieur) $_2$;



R_4 est de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur;

n est égal à 1 ou à 2;

R_5 , R_6 et R_7 représentent chacun de l'hydrogène ou bien l'un des symboles R_5 , R_6 et R_7 représente un radical méthyle ou éthyle;

R_8 est de l'hydrogène ou un groupe alcanoylé inférieur; et R_9 est un radical NH (alcoyle inférieur), N (alcoyle inférieur) $_2$, NH (benzyle), N (alcanoylé inférieur)(alcoyle inférieur), pipéridine, pyrrolidine, morpholine ou succinimide; ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

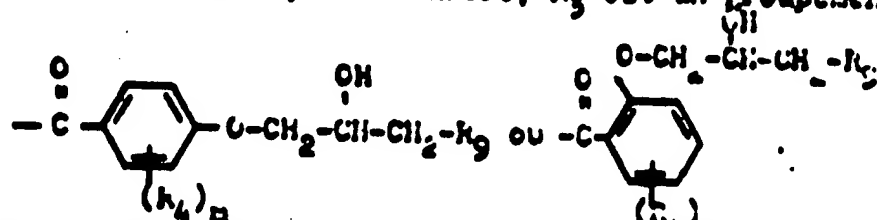
Telles qu'utilisées dans le présent mémoire et les revendications qui le terminent, les expressions "alcoyle inférieur"

019675

et "alcoyle inférieur" désignent des radicaux possédant de 1 à 4 atomes de carbone et l'expression "alcoyle inférieur" désigne des groupes possédant de 2 à 4 atomes de carbone.

- Les composés préférés conformes à l'invention sont ceux représentés par la formule I dans laquelle R_1 est de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ou phényle $(CH_2)_n$ où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou chlore, R_2 , R_7 et R_8 est de l'hydrogène, R_3 est de l'hydrogène ou le groupe méthyle et R_9 est un radical $1H$ (isopropyle) ou $1H$ (1-butyle).
Sont plus avantageux encore les composés dans lesquels R_1 est de l'hydrogène ou du chlore en position 3, R_2 est de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ou phényle $(CH_2)_n$ où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou chlore, R_4 est de l'hydrogène ou un halogène, n est égal à 1, R_5 , R_6 , R_7 et R_8 sont de l'hydrogène et R_9 est un groupe $1H$ (isopropyle) ou $1H$ (1-butyle).

- D'autres composés avantageux conformes à l'invention sont ceux représentés par la formule I dans laquelle R_1 est de l'hydrogène, R_2 est de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ou phényle $(CH_2)_n$ où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou chlore, R_3 est un groupement



- R_4 est de l'hydrogène ou du chlore, n est égal à 1 et R_9 est un groupe $1H$ (isopropyle) ou $1H$ (1-butyle).

- Les composés conformes à l'invention tout particulièrement préférés sont les suivants: 2- n -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne, 2- n -butyl-3-[3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne, 2- n -butyl-3-[4'-chloro-2'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne et 2-(4'-chlorobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne.

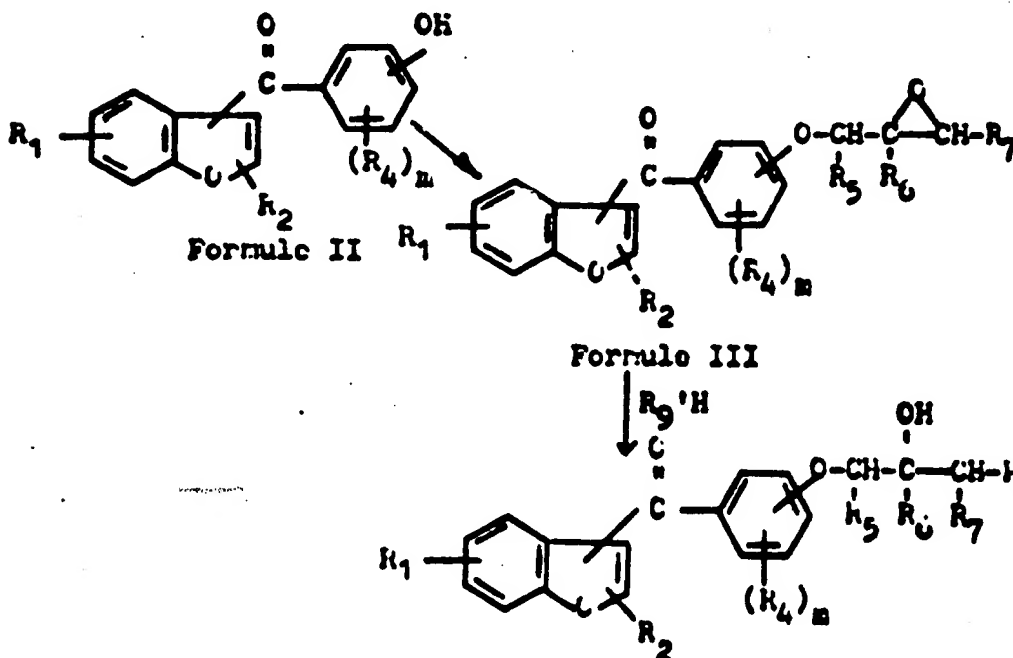
- Les composés conformes à l'invention peuvent exister sous la forme d'isomères optiques en raison de l'existence de

019675

l'atome de carbone asymétrique dans la chaîne latérale du groupe acyle. La portée de l'invention s'étend à tous les isomères, y compris les isomères séparés et leurs mélanges.

Les composés de formule I dans laquelle R_2 représente de l'hydrogène et R_3 est un groupe III(alcoyle inférieur), II(alcoyle inférieur)₂, III(benzyle), pipéridino, pyrrolidino, morpholino ou succinimido, se préparant selon le schéma suivant:

SCHEMA I



Dans les formules ci-dessus R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et m portent les significations précitées et R_3' est un groupe III(alcoyle inférieur), II(alcoyle inférieur)₂, III(benzyle), pipéridino, pyrrolidino, morpholino ou succinimido.

Conformément au mode opératoire esquissé ci-dessus, une hydroxyphényl benzofuranyl cétone de formule II est transformée en composé époxydé intermédiaire III dont le cycle époxy est ensuite ouvert par réaction sur une amine appropriée ($R_3'H$). Lorsque R_5 , R_6 et R_7 sont de l'hydrogène, les composés époxydés intermédiaires de formule III se préparent par réaction d'un composé de formule II sur une épichlorhydrine, telle que l'épichlorhydrine ou l'épibromhydrine, en présence d'une base, telle que l'hydroxyde de sodium ou le carbonate de potassium, dans un solvant tel que l'eau, l'éthanol ou l'acétone. Lorsque l'un des symboles R_5 , R_6 et R_7 représente un radical méthyle ou éthyle,

01575

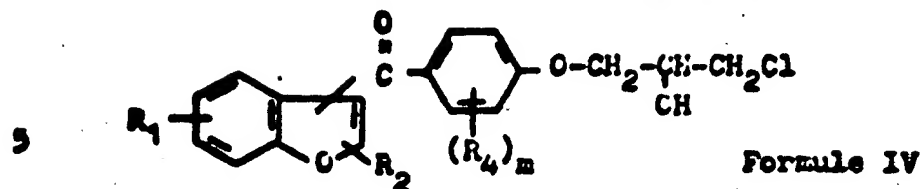
les composés correspondants de formule III se préparent par réaction d'un hydroxyphényl benzofuranylcétone sur un chloraléone de manière à engendrer une alcényloxyphényl benzofuranylcétone que l'on époxyde ensuite avec de l'acide m-chloroperbenzoïque.

5 L'ouverture du cycle époxyde des composés époxydés intermédiaires de formule III s'effectue, de préférence, dans la quantité minimale d'un solvant, tel que l'éthanol ou avec un excès d'amine servant de solvant, dans une bombe de Parr, à une température variant d'environ 25 à environ 150°C, pendant une durée variant d'une à environ 48 heures.

10 Les propanolamines engendrées sont isolées et purifiées, telles quelles, selon des techniques classiques comprenant une extraction par solvant, des procédés de cristallisation et de chromatographie ou bien ces propanolamines sont isolées sous la
15 forme de sels d'addition d'acides correspondants qui sont engendrés avec des acides organiques et minéraux conformément à des procédés bien connus des spécialistes. Ainsi, une solution de l'amine dans de l'éther ou un alcool, tel que le méthanol ou l'éthanol, est traitée par une solution d'un acide organique ou
20 minéral dans un solvant miscible à l'eau, tel que l'acétone ou l'éthanol, avec isolement du sel par concentration et refroidissement, ou dans un solvant non miscible à l'eau, tel que l'éther ou le chloroforme, le sel souhaité se séparant directement. Comme
25 exemples de sels organiques de ce genre, on peut citer ceux avec les acides maléique, fumarique, benzoïque, ascorbique, pantoïque, succinique, hexamique, oxalique, biséthylènesalicylique, méthanesulfonique, éthanedisulfonique, acétique, propionique, tartrique, salicylique, citrique, gluconique, lactique, malique, mandélique, cinnamique, citraconique, aspartique, stéarique, palmitique, itaconique, glycolique, p-aminobenzoïque, glutamique, benzène sulfonique et théophylline acétique, aussi bien que ceux avec
30 des l-halothéophyllines, par exemple, la l-bromothéophylline. Comme exemples de sels minéraux, on peut citer ceux avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, sulamique, phosphorique et nitrique. Il est évident que l'on peut également préparer ces sels selon le procédé classique de double décomposition de sels appropriés, ce procédé étant bien connu des spécialistes. Les sels peuvent être purifiés selon les procédés classiques décrits plus haut.

40 Au cours de la réaction du composé II sur de l'épichlor-

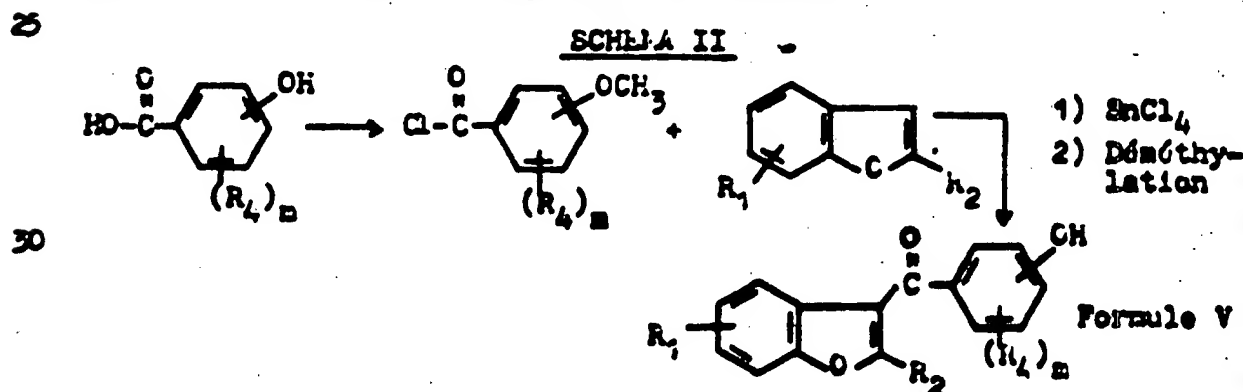
hyérine, il se forme également un composé de formule IV:



Le rapport au composé III au composé IV varie et dépend de n ainsi que de la nature des symboles R_1 , R_2 et R_4 , de leurs positions relatives et de la base utilisée pour réaliser la réaction.

- 10 On sépare les composés III et IV selon des procédés chromatographiques classiques réalisés sur colonne humide ou sèche. Les composés de formule IV peuvent se transformer en composés époxydés intermédiaires de formule III en agitant une solution du composé IV dans une solution aqueuse de dioxanne contenant une base, telle que de l'hydroxyde de sodium, pendant une à environ 12 heures, à une température d'environ 25 à environ 100°C; on peut aussi faire réagir ces composés sur une amine de la manière précédemment décrite afin d'obtenir directement les composés correspondants de formule I.

- 20 Les hydroxyphényl benzofuranyle cétones servant de matières de départ pour la mise en oeuvre du procédé esquissé sur le schéma I, dans lesquelles R_2 est en position 2 et R_3 est en position 3 du noyau benzofuranne (V), sont soit des composés connus, soit préparés de la manière esquissée ci-dessous:



- 35 Conformément au schéma II, un acide hydroxybenzoïque est méthylié selon des procédés classiques, par exemple, à l'aide de sulfate de diméthyle, transformé en chlorure d'acide correspondant avec du chlorure de thionyle et ensuite employé pour acyler un noyau benzofuranne selon des procédés classiques, par exemple en présence de chlorure stannique, dans un solvant, tel que le chlorure de

019675

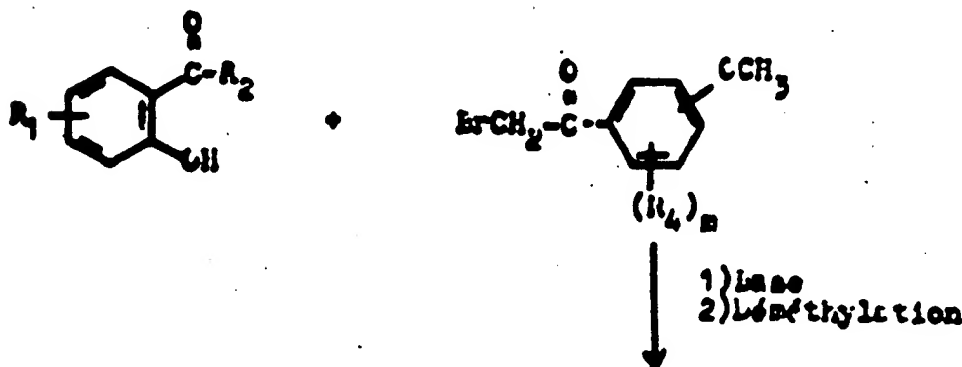
méthylène ou le sulfure de carbone. Les méthoxyphényl benzofuran-
nyl cétones sont déméthylées selon des procédés connus, par exem-
ple en utilisant du chlorhydrate de pyridine ou du tribromure de
bore. Ces procédés et d'autres encore sont décrits par Suu-Hoi
et coll., J.Chem.Soc. 3593 (1955), 625 (1957), 2593 (1957), 173
(1964), ainsi que dans le brevet japonais 2442/64.

On peut encore préparer les hydroxyphényl benzofuran-
nyl cétones de départ par addition d'un halogénure de méthoxyphényl
magnésium à un 3-cyanobenzofuranne, cette addition étant suivie
de l'hydrolyse et de la déméthylation subséquente, réalisée de
la manière décrite précédemment.

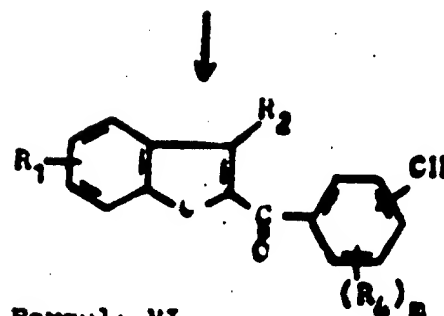
Les noyaux benzofuran-nyl utilisés comme matières de dé-
part pour la mise en oeuvre du procédé esquissé dans le schéma II
sont soit des composés connus, soit préparés selon l'un des pro-
cédés généraux servant à la synthèse de benzofuran-nyl, décrits
par Suu-Hoi et coll., ci-dessus, Ts. Ma, J.Amer.Chem.Soc. 73:472
(1951), Eisugai et coll., J.Chem.Soc. 3066 (1955), Grinev et coll.,
Zhur.Gosbch. Khim. 27:1067 (1957) et Castro et coll., J.Org.Chem.
28:3313 (1963), 31:4071 (1966), Iwata, Chemistry of Carbon Com-
pounds Vol. IV-a, 10-151, ainsi que dans le brevet français
1.537.266.

Pour préparer les composés de formule I dans laquelle R_2
est en position 3 et R_1 est en position 2 du noyau benzofuran-nyl,
les hydroxyphényl benzofuran-nyl cétones voulues de départ servant
à la mise en oeuvre du procédé esquissé dans le schéma I sont
soit des composés connus, soit préparés selon le procédé de Suu-
Hoi et coll., J.Chem.Soc. 3593 (1955) et 2593 (1957) esquissé
dans le schéma III:

SCHEMA III



019675



Formule VI

- 1 La réaction d'un acide maliclique ou d'une β -hydroxyphényl cétone sur une α -bromoacétophénone substituée, en présence d'une base, suivie d'une déméthylation réalisée de la manière décrite plus haut engendre les hydroxyphényl benzofuranyl cétones de formule VI.
- 15 Les composés de formule I dans laquelle R_4 est du brome, μ est égal à 2, R_2 est de l'hydrogène et R_3 est R_3' tel que décrit ci-dessus, peuvent se préparer par traitement des hydroxyphényl benzofuranyl cétones correspondantes dans lesquelles R_4 est de l'hydrogène par du brome dans de l'acide acétique, ce traitement étant suivi de la formation d'un époxyde et de l'ouverture subéquente du cycle époxyde avec un composé de formule R_3' . De manière similaire, le traitement des hydroxyphényl benzofuranyl cétones dans lesquelles R_4 est de l'hydrogène par du α -bromosuccinimide dans du diméthylformamide engendre les composés de formule II dans laquelle R_4 est du brome et μ est égal à 1.
- 20 Lorsque R_4 est du chlore et μ est égal à 2, les composés de formule II peuvent se préparer par réaction des hydroxyphényl benzofuranyl cétones dans lesquelles R_4 est de l'hydrogène sur de l'hypochlorite de potassium dans du méthanol et une base aqueuse.
- 25 Les composés concernent à l'invention dans lesquels R_6 est un groupe alcanoylo inférieur et R_7 est un radical N(alcanoylo inférieur)(alcoyle inférieur) se préparent à partir des composés correspondants de formule I dans laquelle R_6 est de l'hydrogène et R_7 est un groupe OH(alcoyle inférieur), selon des procédés classiques, par exemple, par réaction du composé hydroxylé sur un anhydride d'acide alcanoylo inférieur ou un halogénure d'alcanoylo inférieur. Au cours de cette réaction se forment également les composés correspondants de formule I dans laquelle R_6 est un groupe alcanoylo inférieur et R_7 est un groupe OH(alcoyle inférieur). On sépare ces produits en mettant en oeuvre des procédés
- 30
- 35
- 40

019575

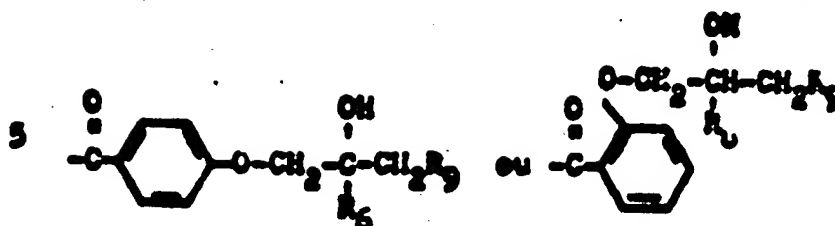
chromatographiques usuels. Lorsque R_1 est de l'hydrogène et R_2 est un groupe NH(alcoyle inférieur), piperidine, pyrrolidine, morpholine ou succinimide, le traitement par un anhydride d'acide alcanolique inférieur ou un halogénure d'alcanoyle inférieur engendre les composés de formule I dans laquelle R_1 est un groupe alcanoylé inférieur. L'hydrolyse basique de composés N,O-di-(alcanoyle inférieur) conformes à l'invention engendre les composés correspondants de formule I dans laquelle R_1 est de l'hydrogène et R_2 est un groupe NH(alcanoyle inférieur)(alcoyle inférieur).

L'activité vasodilatatrice sur les vaisseaux coronaires et les effets anti-hypertension des composés représentés par la formule I se démontrent sur des chiens par l'accroissement du flux sanguin coronarien avec une diminution concomitante de la pression sanguine artérielle moyenne, après administration par la voie intraveineuse des composés selon l'invention en doses variant d'environ 0,5 à environ 5,0 mg/kg. Ces paramètres se mesurent de la manière suivante:

Des chiens bâtards adultes (13-16 kg) sont prétraités par une injection sous-cutanée de 2 mg/kg de sulfate de morphine, suivie dans l'heure de l'administration intraveineuse de 1-1,5 ml/kg d'une solution aqueuse contenant 1,5% de chloralose et 20% d'uréthane. On administre des doses supplémentaires de morphine et de solution aqueuse de chloralose-uréthane afin de maintenir une intensité adéquate et uniforme d'anesthésie. On introduit un cathéter dans la carotide et on le connecte à un transducteur de pression Sanborn afin de mesurer la pression sanguine artérielle. On introduit également un cathéter dans la veine fémorale afin d'administrer une solution du composé à tester ou de son sel, ainsi qu'une anesthésie supplémentaire. On pratique une thoracotomie gauche à hauteur du quatrième ou du cinquième espace intercostal, on déplace le poulmon, on ouvre le péricarde et on isole l'artère coronaire circonflexe afin de pouvoir mesurer le débit sanguin coronarien, un "serre-nœud" étant apposé sur l'extrémité distale de l'artère afin d'obtenir le débit zéro. On mesure le débit sanguin coronarien à l'aide d'un flux mètre électromagnétique Statham et d'une sonde Flo (FIS).

Au surplus, nombreux sont les composés conformes à l'invention, par exemple, ceux représentés par la formule I dans laquelle R_1 est de l'hydrogène, R_2 est un groupement

019575



R_6 est de l'hydrogène ou le radical méthyle et R_7 est un groupe NH(alcoyle inférieur), N(alcoyle inférieur)₂ ou NH(benzyle) qui inhibent ou atténuent également l'effet chronotrope de la tachycardie induite à l'isoprotérénol après administration des nouveaux composés à des chiens en doses d'environ 0,63 à environ 5,0 mg/kg par la voie intraveineuse. Abad et coll. Acta Pharmacol. et Toxicol. 25:85 (1967) ont établi une corrélation entre l'inhibition de la tachycardie induite à l'isoprotérénol et l'utilité à titre d'agent contre l'angine de poitrine.

Les spécialistes comprendront parfaitement bien que pour déterminer les quantités du composé conforme à l'invention nécessaires à l'obtention de l'effet thérapeutique souhaité sans engendrer d'effets secondaires toxiques, il faut tenir compte de l'activité du composé aussi bien que de la taille du sujet traité.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans pour autant limiter cette dernière. Les températures qui figurent dans ces exemples sont exprimées en degrés celsius sauf spécification contraire.

Lorsqu'ils sont formés, on peut transformer les sels d'addition d'acides en amines libres correspondantes en traitant une solution du sel dans de l'eau, un mélange de chloroforme et d'eau ou un mélange de benzène et d'eau, par une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium, de carbonate de sodium ou de bicarbonate de sodium, jusqu'à rendre le mélange alcalin, ce traitement étant suivi de l'extraction de l'amine par du benzène ou du chloroforme. Les sels autres que les chlorures peuvent être transformés en sels correspondants de l'acide chlorhydrique en faisant passer une solution du sel dans du méthanol ou de l'éthanol à travers une colonne échangeuse d'ions chlorure du type Amberlite IR4-4C1.

Exemple 1

2-p-butyl-1-3-4'-(2-hydroxy-3-isopropylanino)propoxybenzoyl-7-benzofuranne.

A une solution de 8,7 g. (0,03 mole) ou 2-p-butyl-1-3-

219675

(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne dans 100 ml d'eau contenant 1,4 g (0,035 mole) d'hydroxyde de sodium, on a ajouté, goutte à goutte, 4,0 g (0,044 mole) d'épichlorhydrine. On a agité le mélange réactionnel porté au reflux pendant une heure, puis on l'a refroidi et extrait par du chloroforme. On a lavé les extraits avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on les a séchés (CaSO_4) et concentrés de façon à obtenir un mélange de 2-g-butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne et de 2-g-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-chloro)propoxybenzoyl]benzofuranne que l'on a séparés par chromatographie sur colonne sèche d'alumine, en se servant de chloroforme comme éluant.

On a dissous la chlorhydrine produite dans une solution aqueuse de 10% de glycérine contenant un excès d'un équivalent molaire d'hydroxyde de sodium et on l'a agitée à 25° pendant deux heures afin de réaliser la conversion en époxyde possédant un point de fusion de 61-62°.

On a chauffé une solution de 1,5 g. (0,004 mole) de 2-g-butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne et de 25 ml d'isopropylamine dans 20 ml d'éthanol dans une bombe de Parr à une température de 120°, pendant 12 heures. Après refroidissement, on a chassé le solvant et l'excès d'amine sous vide de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre que l'on a dissous dans de l'éther et traité par une solution éthérée d'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH de 2-4. On a recueilli le sel précipité et on l'a recristallisé dans un mélange d'isopropanol et d'éther isopropylique de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de sel avec l'acide chlorhydrique possédant un point de fusion de 123-125°.

On a dissous le sel dans la quantité minimale d'eau à laquelle on avait ajouté du chloroforme. On a ajouté une solution aqueuse à 10% de carbonate de sodium, sous agitation, jusqu'à ce que la solution fût distinctement basique (pH 9-11). On a séparé les couches, on a extrait la phase aqueuse de manière répétée avec du chloroforme et on a lavé les extraits réunis avec de l'eau, on les a séchés (CaSO_4) et on les a concentrés de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre.

On a également préparé le composé indiqué dans le titre en chauffant une solution de 2-g-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-chloro)propoxybenzoyl]benzofuranne (chlorhydrine produite) dans de l'éthanol avec de l'isopropylamine, de la manière décrite plus haut.

019575

Exemple 2

2-n-butyl-3-[3', 5'-diiodo-4'-(2-hydroxy-3-p-butylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne.

On a agité un mélange de 10,3 g (0,02 mole) de 2-n-butyl-3-(3',5'-diiodo-4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne, de 1 g (0,025 mole) d'hydroxyde de sodium et de 3 g d'épichlorhydrine dans 100 ml d'eau, à une température de 20°, pendant 12 heures. On a extrait le mélange par du chloroforme et on a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (CaSO_4) et concentrés de façon à obtenir un mélange de 2-n-butyl-3-[3',5'-diiodo-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne et de 2-n-butyl-3-[3',5'-diiodo-4'-(2-hydroxy-3-chloro)propoxybenzoyl]benzofuranne que l'on a séparés par chromatographie sur colonne sèche d'alumine, en se servant de chlorure de méthylène comme éluant.

On a agité une solution de 1 g (0,0017 mole) de 2-n-butyl-3-[3',5'-diiodo-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne et de 10 ml de t-butylamine dans 50 ml d'éthanol à la température de 25°, pendant 24 heures. On a chassé le solvant et l'excès d'amine sous vide de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre que l'on a transformé en sel avec l'acide chlorhydrique de la façon décrite à l'exemple 1.

Exemple 3

2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]benzofuranne

On a porté une solution de 2-n-butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne et d'un excès de pipéridine dans de l'éthanol au reflux pendant 12 heures. La concentration sous vide a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre que l'on a dissout dans de l'éthanol et transformé en son sel avec l'acide chlorhydrique, selon le procédé décrit à l'exemple 1, le produit obtenu possédant un point de fusion de 131-133° (éthanol-éther).

Exemple 4

Lorsque l'on a substitué de la pyrrolidine, de la morpholine, ou une solution aqueuse à 30. de méthylamine à la pipéridine mise en oeuvre dans le procédé décrit à l'exemple 3, on a obtenu respectivement du 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-pyrrolidino)propoxybenzoyl]benzofuranne, ou 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-morpholino)propoxybenzoyl]benzofuranne et du 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-méthylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

019575

On a transformé les benzofurannes substitués préparés ci-dessus en leurs sels avec l'acide hexamique, par addition d'une solution à 10% d'acide hexamique dans de l'éthanol à une solution de l'amine dans de l'éthanol également.

5 Exemple 5

2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-t-butylamino)propoxybenzoyl]-benzofuranne

On a préparé le composé indiqué dans le titre en substituant de la t-butylamine à la pipéridine dans le procédé décrit à l'exemple 3. On a préparé le sel correspondant avec l'acide chlorhydrique de la manière décrite à l'exemple 1, le produit ainsi obtenu possédant un point de fusion de 122-123°(éthanol).

10 Exemple 6

2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-succinimido)propoxybenzoyl]-benzofuranne

On a chauffé au reflux un mélange de 5,0 g (0,024 mole) de 2-n-butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]-benzofuranne et 2,5 g (0,025 mole) de succinimide dans 100 ml d'éthanol contenant 1 ml de pyridine, sous agitation pendant 22 heures. On a refroidi le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiante, puis on l'a réfrigéré pendant 12 heures. On a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'éthanol et à l'éther et on l'a séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 127-130°(éthanol).

20 Exemple 7

2-n-butyl-3-[3',5'-dibromo-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]-benzofuranne

25 A une solution de 15 g (0,051 mole) de 2-n-butyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)-benzofuranne dans 150 ml d'un mélange 1:1 d'acide acétique et d'eau, on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 6,5 g de brome dans 20 ml d'acide acétique. On a agité le mélange réactionnel à 25° pendant trois heures, puis on l'a filtré et on a lavé le produit solide avec de l'eau, une solution aqueuse de bisulfite de sodium, une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium et de nouveau avec de l'eau. On a chromatographié le produit brut sur de l'alumine avec un mélange 2:1 de chloroforme et de méthanol comme éluant de façon à obtenir du 2-n-butyl-3-(3',5'-dibromo-4'-hydroxybenzoyl)-benzofuranne.

35 On a chauffé un mélange de 7 g (0,014 mole) de 2-n-butyl-3-(3',5'-dibromo-4'-hydroxybenzoyl)-benzofuranne de 1 g (0,025 mole) d'hydroxyde de sodium et de 15 ml d'épichlorhydrine dans 100 ml

019575

d'eau, au reflux pendant une heure. Après refroidissement, on a ajouté du chloroforme au mélange réactionnel et on a séparé les couches. On a lavé la phase organique avec de l'eau, on l'a séchée (CaSO_4) et on l'a concentrée de façon à obtenir un mélange de 2-n-butyl-3-(3',5'-dibromo-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl)benzofuranne et de 2-n-butyl-3-(3',5'-dibromo-4'-(2-hydroxy-3-chloro)propoxybenzoyl)benzofuranne. On a séparé le mélange par chromatographie sur colonne sèche d'alumine en se servant de chloroforme comme éluant et on a transformé la chlorhydrine en composé époxyde supplémentaire, de la manière décrite à l'exemple 1.

On a chauffé du 2-n-butyl-3-(3',5'-dibromo-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl)benzofuranne (3,0 g, 0,006 mole) avec 25 ml d'isopropylamine dans une bombe de Parr à 60° pendant deux heures. Après refroidissement, on a concentré le mélange réactionnel sous vide et on a chromatographié le résidu sur de l'alumine en se servant de chloroforme comme éluant, afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 112-113°(éther).

Exemple 6

2-n-butyl-3-(3'-bromo-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofuranne

On a porté un mélange de 10,0 g (0,034 mole) de 2-n-butyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne et de 6,1 g (0,034 mole) de 4-bromosuccinimide dans 150 ml de diméthylformamide humide, au reflux pendant 12 heures. On a versé le mélange réactionnel dans de l'eau et on l'a extrait à l'aide de chloroforme. On a lavé les extraits de manière répétée avec de l'eau, puis on les a séchés (CaSO_4) et concentrés de façon à obtenir du 2-n-butyl-3-(3'-bromo-4'-hydroxybenzoyl)-benzofuranne.

On a transformé du 2-n-butyl-3-(3'-bromo-4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne en 2-n-butyl-3-(3'-bromo-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl)benzofuranne par traitement avec de l'épichlorhydrine selon le procédé de l'exemple 7.

On a chauffé l'époxyde (4 g, 0,009 mole) avec 20 ml d'isopropylamine à 60° pendant 2,5 heures de la manière décrite dans les exemples 1 et 7, afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 9

2-n-butyl-3-(3'-éthyl-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofuranne

On a chauffé une solution de 11,5 g (0,07 mole) d'acide

019575

3-méthyl-4-méthoxybenzoïque et de 10,7 g (0,05 mole) de chlorure de thionyle dans 60 ml de chlorure de méthylène au reflux, au bain de vapeur, pendant deux heures. La concentration sous vide et la distillation du résidu ont donné du chlorure d'acide 3-méthyl-4-méthoxybenzoïque, point de fusion 37-39°.

A une solution refroidie et agitée de 10,4 g (0,054 mole) de chlorure d'acide 3-méthyl-4-méthoxybenzoïque et de 9,4 g (0,054 mole) de 2-n-butylbenzofuranne dans 40 ml de sulfure de carbone, on a ajouté, goutte à goutte et en l'espace de 20 minutes, 26,2 g (0,108 mole) de chlorure stannique. L'addition terminée, on a chauffé le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiante et on l'a agité pendant deux heures. On a ensuite versé le mélange sur 100 ml d'eau glacée et on l'a agité pendant une heure. On a séparé le solvant, on a extrait le produit à l'aide de chloroforme et on a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (CaH_2) et concentrés sous vide de façon à obtenir du 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne.

Du 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne (17,5 g, 0,05 mole) a été combiné à 50 g de chlorhydrate de pyridine fraîchement distillé et le mélange a été chauffé au reflux pendant une heure. On a versé le mélange chaud, sous agitation, sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique dilué et on a recueilli le précipité de façon à obtenir du 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne.

On a préparé du 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl)benzofuranne à partir de 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne et d'épichlorhydrine, de la manière décrite à l'exemple 7.

L'ouverture du cycle (époxy) du composé (époxydé avec de l'isopropylanine, réalisée de la manière décrite à l'exemple 7, a donné le composé indiqué dans le titre.

Exemple 10

2-n-butyl-3-(3',5'-diméthyl-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl)benzofuranne

A un mélange refroidi (bain de glace) de 9,4 g (0,054 mole) de 2-n-butylbenzofuranne et de 11,5 g (0,054 mole) de chlorure d'acide 3,5-diméthyl-4-méthoxybenzoïque dans 100 ml de chlorure de méthylène, on a ajouté, goutte à goutte, 26,7 g (0,11 mole) de chlorure stannique. On a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante, puis on l'a agité pendant deux heures. On a ensuite lentement ajouté de

010575

3-méthyl-4-méthoxybenzoïque et de 10,7 g (0,09 mole) de chlorure de thionyle dans 60 ml de chlorure de méthylène au reflux, au bain de vapeur, pendant deux heures. La concentration sous vide et la distillation du résidu ont donné du chlorure d'acide 3-méthyl-4-méthoxybenzoïque, point de fusion 37-39°.

A une solution refroidie et agitée de 10,6 g (0,056 mole) de chlorure d'acide 3-méthyl-4-méthoxybenzoïque et de 9,4 g (0,054 mole) de 2-n-butylbenzofuranne dans 40 ml de sulfure de carbone, on a ajouté, goutte à goutte et en l'espace de 20 minutes, 26,2 g (0,108 mole) de chlorure stannique. L'addition terminée, on a chauffé le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiante et on l'a agité pendant deux heures. On a ensuite versé le mélange sur 100 ml d'eau glacée et on l'a agité pendant une heure. On a séparé le solvant, on a extrait le produit à l'aide de chloroforme et on a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (CaH_2) et concentrés sous vide de façon à obtenir du 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne.

Du 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne (17,5 g, 0,05 mole) a été combiné à 50 g de chlorhydrate de pyridine fraîchement distillé et le mélange a été chauffé au reflux pendant une heure. On a versé le mélange chaud, sous agitation, sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique dilué et on a recueilli le précipité de façon à obtenir du 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne.

On a préparé du 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl)benzofuranne à partir de 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne et d'épichlorhydrine, de la manière décrite à l'exemple 7.

L'ouverture du cycle époxy du composé époxydé avec de l'isopropylamine, réalisée de la manière décrite à l'exemple 7, a donné le composé indiqué dans le titre.

Exemple 10

2-n-butyl-3-(3',5'-diméthyl-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl)benzofuranne

A un mélange refroidi (bain de glace) de 9,4 g (0,054 mole) de 2-n-butylbenzofuranne et de 11,5 g (0,056 mole) de chlorure d'acide 3,5-diméthyl-4-méthoxybenzoïque dans 100 ml de chlorure de méthylène, on a ajouté, goutte à goutte, 26,7 g (0,11 mole) de chlorure stannique. On a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante, puis on l'a agité pendant deux heures. On a ensuite lentement ajouté de

16
1975

On a chauffé un mélange de 10,4 g (0,052 mole) d'ester méthylique d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque et de 3,5 g (0,04 mole) d'hydroxyde de sodium dans 150 ml d'eau, au reflux pendant deux heures. On a refroidi le mélange réactionnel et on l'a acidifié avec une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique de façon à obtenir de l'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque possédant un point de fusion de 199-202°. On a chauffé l'acide au reflux avec du chlorure de thionyle de la manière décrite dans le procédé de l'exemple 9 afin d'obtenir du chlorure d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque possédant un point de fusion de 55-57°.

Du 2-n-butyl-3-(3'-chloro-4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne a été préparé par acylation de 2-n-butylbenzofuranne avec du chlorure d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque, de la manière décrite à l'exemple 10. Les étapes ultérieures de déméthylation, de formation d'époxide et d'ouverture de cycle du 2-n-butyl-3-(3'-chloro-4'-(2,3-époxide)propoxybenzoyl)benzofuranne pour obtenir le composé indiqué dans le titre, ont été réalisés de la manière précédemment décrite.

L'addition d'une solution éthérée d'acide oxalique à une solution du composé indiqué dans le titre dans de l'éther a donné le sel d'addition d'acide oxalique. On a transformé l'oxalate en sel avec l'acide chlorhydrique par passage d'une solution d'oxalate de 2-n-butyl-3-(3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofuranne dans de l'éthanol à travers une colonne échangeuse d'ions chlorure du type Amberlite IRA-401.

Exemple 12

2-n-butyl-3-(4',5'-dichloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl)benzofuranne

A une suspension de 56,6 g d'hypochlorite de calcium dans 225 ml d'eau chaude, on a ajouté une solution de 39,6 g de carbonate de potassium et de 11,3 g d'hydroxyde de potassium dans 120 ml d'eau. On a bouché le récipient de réaction et on l'a vigoureusement secoué jusqu'à ce que le gel initialement formé devint liquide. On a séparé la matière solide par filtration et on a ensuite ajouté le filtrat d'hypochlorite de potassium aqueux (45,56 g, 0,35 mole), goutte à goutte, à une solution refroidie (bain de glace) et agitée de 31,3 g (0,15 mole) de 2-n-butyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne dans 200 ml de méthanol et de 100 ml d'une solution aqueuse à 5% d'hydroxyde de sodium. Une fois l'addition

1975

On a chauffé un mélange de 10,4 g (0,052 mole) d'ester méthylique d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque et de 3,5 g (0,09 mole) d'hydroxyde de sodium dans 150 ml d'eau, au reflux pendant deux heures. On a refroidi le mélange réactionnel et on l'a acidifié avec une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique de façon à obtenir de l'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque possédant un point de fusion de 199-202°. On a chauffé l'acide au reflux avec du chlorure de thionyle de la manière décrite dans le procédé de l'exemple 9 afin d'obtenir du chlorure d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque possédant un point de fusion de 55-57°.

Du 2-n-butyl-1-3-(3'-chloro-4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne a été préparé par acylation de 2-n-butylbenzofuranne avec du chlorure d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque, de la manière décrite à l'exemple 10. Les étapes ultérieures de déméthylation, de formation d'époxide et d'ouverture de cycle du 2-n-butyl-1-3-(3'-chloro-4'-(2,3-épox)propoxybenzoyl)benzofuranne pour obtenir le composé indiqué dans le titre, ont été réalisés de la manière précédemment décrite.

L'addition d'une solution étherée d'acide oxalique à une solution du composé indiqué dans le titre dans de l'éther a donné le sel d'addition d'acide oxalique. On a transformé l'oxalate en sel avec l'acide chlorhydrique par passage d'une solution d'oxalate de 2-n-butyl-1-3-(3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofuranne dans de l'éthanol à travers une colonne échangeuse d'ions chlorure du type Amberlite IR4-401.

Exemple 12

2-n-butyl-1-3-(4',5'-dichloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl)benzofuranne

A une suspension de 50,6 g d'hypochlorite de calcium dans 225 ml d'eau chaude, on a ajouté une solution de 39,6 g de carbonate de potassium et de 11,3 g d'hydroxyde de potassium dans 120 ml d'eau. On a bouché le récipient de réaction et on l'a vigoureusement secoué jusqu'à ce que le gel initialement formé devint liquide. On a séparé la matière solide par filtration et on a ensuite ajouté le filtrat à l'hypochlorite de potassium aqueux (45,36 g, 0,35 mole), goutte à goutte, à une solution refroidie (bain de glace) et agitée de 30,3 g (0,13 mole) de 2-n-butyl-1-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne dans 200 ml de méthanol et de 100 ml d'une solution aqueuse à 5% d'hydroxyde de sodium. Une fois l'addition

La déméthylation de 2-*n*-butyl-3-(3'-méthoxybenzoyl)-benzofuranne suivie du traitement du phénol obtenu par de l'épichlorohydrine et de l'ouverture de cycle (époxy) et subéquente par de l'isopropylamine, réalisée de la manière décrite dans les exemples 9 et 7, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 14

2-*n*-butyl-3-[2'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]-benzofuranne

L'acylation de 9,4 g (0,04 mole) de 2-*n*-butylbenzofuranne par 9,9 g (0,05 mole) de chlorure de *p*-nitroyle, conformément au procédé décrit à l'exemple 10, a permis d'obtenir du 2-*n*-butyl-3-(2'-méthoxybenzoyl)benzofuranne que l'on a déméthylé avec du chlorhydrate de pyridine, de la façon précédemment décrite, afin d'obtenir du 2-*n*-butyl-3-(2'-hydroxybenzoyl)benzofuranne.

On a chauffé un mélange de 7,5 g (0,025 mole) de 2-*n*-butyl-3-(2'-hydroxybenzoyl)benzofuranne, de 25 ml d'épichlorohydrine et de 15,0 g de carbonate de potassium dans 150 ml d'éthanol, au reflux, pendant trois heures. Après refroidissement, on a filtré le mélange réactionnel et on a concentré le filtrat sous vide. On a dissous le résidu dans de l'eau et on a extrait la solution aqueuse par du chlorure de méthylène. On a réuni les extraits, on les a séchés (CaH_2) et concentrés de façon à obtenir un résidu huileux que l'on a chromatographié sur de l'alumine avec du chloroforme servant d'éluant afin d'obtenir du 2-*n*-butyl-3-[2'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne.

On a chauffé le composé (époxy) avec de l'isopropylamine de la manière décrite à l'exemple 7, pour obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 15

2-*n*-butyl-3-[4'-chloro-2'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne

L'acétylation de 13,1 g (0,05 mole) de 2-*n*-butylbenzofuranne par 15,4 g (0,075 mole) de chlorure d'acide 4-chloro-2-méthoxybenzoyl, préparé à partir d'acide 4-chloro-2-méthoxybenzoyl et de chlorure de thionyle, de la manière précédemment décrite, conformément au procédé de l'exemple 10, a permis d'obtenir du 2-*n*-butyl-3-(4'-chloro-2'-méthoxybenzoyl)benzofuranne. Le déméthylage, réalisé de la façon précédemment décrite, a permis d'obtenir du 2-*n*-butyl-3-(4'-chloro-2'-hydroxybenzoyl)benzofuranne.

La déméthylation de 2-*n*-butyl-3-(3'-méthoxybenzoyl)-benzofuranne suivie du traitement du phénol obtenu par de l'épichlorohydrine et de l'ouverture du cycle (pox) et subéquente par de l'isopropylamine, réalisée de la manière décrite dans les exemples 9 et 7, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 15

2-*n*-butyl-3-[2'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]-benzofuranne.

L'acylation de 9,4 g (0,034 mole) de 2-*n*-butylbenzofuranne par 9,9 g (0,035 mole) de chlorure de *p*-anisole, conformément au procédé décrit à l'exemple 10, a permis d'obtenir du 2-*n*-butyl-3-(2'-méthoxybenzoyl)benzofuranne que l'on a déméthylé avec du chlorhydrate de pyridine, de la façon précédemment décrite, afin d'obtenir du 2-*n*-butyl-3-(2'-hydroxybenzoyl)benzofuranne.

On a chauffé un mélange de 7,5 g (0,025 mole) de 2-*n*-butyl-3-(2'-hydroxybenzoyl)benzofuranne, de 25 ml d'épichlorohydrine et de 15,0 g de carbonate de potassium dans 150 ml d'éthanol, au reflux, pendant trois heures. Après refroidissement, on a filtré le mélange réactionnel et on a concentré le filtrat sous vide.

On a dissous le résidu dans de l'eau et on a extrait la solution aqueuse par du chlorure de méthylène. On a réuni les extraits, on les a séchés (CaH_2) et concentrés de façon à obtenir un résidu huileux que l'on a chromatographié sur de l'alumine avec du chloroforme servant d'éluant afin d'obtenir du 2-*n*-butyl-3-[2'-(2,3-

25 (pox)propoxybenzoyl]benzofuranne.

On a chauffé le composé (pox) avec de l'isopropylamine de la manière décrite à l'exemple 7, pour obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 16

2-*n*-butyl-3-[4'-chloro-2'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]-benzofuranne.

L'acétylation de 13,1 g (0,037 mole) de 2-*n*-butylbenzofuranne par 13,4 g (0,037 mole) de chlorure d'acide 4-chloro-2-méthoxybenzoïque, préparé à partir d'acide 4-chloro-2-méthoxybenzoïque et de chlorure de thionyle, de la manière précédemment décrite, conformément au procédé de l'exemple 10, a permis d'obtenir du 2-*n*-butyl-3-(4'-chloro-2'-méthoxybenzoyl)benzofuranne. Le déméthylage, réalisé de la façon précédemment décrite, a permis d'obtenir du 2-*n*-butyl-3-(4'-chloro-2'-hydroxybenzoyl)benzofuranne.

019675

3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne.

Selon des procédés analogues, l'utilisation d'une quantité équivalente de 3-chloro-1-méthylpropène dans le procédé ci-dessus, suivie des étapes d'époxycyclisation et d'ouverture du cycle époxy du composé époxy obtenu par l'isopropylamine, a finalement donné un mélange de 2-n-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-1-méthyl-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne et de 2-n-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-méthyl-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne que l'on a séparés par chromatographie sur colonne sèche d'alumine.

Exemple 11

2-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne

On a préparé du 2-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne à partir de 12,0 g (0,050 mole) de 2-(4'-hydroxybenzoyl)-benzofuranne, 3,0 g d'hydroxyde de sodium et de 30 ml d'épichlorhydrine, selon le procédé décrit dans l'exemple 7.

On a procédé à l'ouverture du cycle époxy par chauffage avec de l'isopropylamine de la manière décrite à l'exemple 7, afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 120°. La préparation ^{du sel} de l'acide chlorhydrique a été réalisée de la façon décrite à l'exemple 1, le produit obtenu possédant un point de fusion de 158-160° (éthanol-éther).

Exemple 12

2-[3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne

On a préparé du 2-[3'-chloro-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne à partir de 2-(3'-chloro-4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne et d'épichlorhydrine, conformément au procédé décrit à l'exemple 7.

On a ouvert le cycle époxy par chauffage avec de l'isopropylamine, réalisé de la manière décrite à l'exemple 7 de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 117-119° (benzène-hexane).

Exemple 20

3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne

A une solution du réactif de Grignard préparée à partir de 4,27 g (0,14 atome-gramme) de touraure de magnésium et de 31,0 g (0,13 mole) de 4-iodoanisole dans 50 ml d'éther, on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 10,0 g (0,07 mole) de 3-cyanobenzofuranne dans 150 ml d'éther. On a agité le mélange

019575

3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne.

Selon des procédés analogues, l'utilisation d'une quantité équivalente de 3-chloro-1-méthylpropène dans le procédé ci-dessus, suivie des étapes d'époxylation et d'ouverture du cycle époxy du composé époxyde obtenu par l'isopropylamine, a finalement donné un mélange de 2-n-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-1-méthyl-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne et de 2-n-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-méthyl-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne que l'on a séparé par chromatographie sur colonne sèche d'alumine.

Exemple 14

2-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne

On a préparé du 2-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne à partir de 12,0 g (0,050 mole) de 2-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne, 3,0 g d'hydroxyde de sodium et de 30 ml d'épichlorhydrine, selon le procédé décrit dans l'exemple 7.

On a procédé à l'ouverture du cycle époxyde par chauffage avec de l'isopropylamine de la manière décrite à l'exemple 7, afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 120°. La préparation ^{du sel} de l'acide chlorhydrique a été réalisée de la façon décrite à l'exemple 1, le produit obtenu possédant un point de fusion de 158-160° (éthanol-éther).

Exemple 15

2-[3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne

On a préparé du 2-[3'-chloro-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne à partir de 2-(3'-chloro-4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne et d'épichlorhydrine, conformément au procédé décrit à l'exemple 7.

On a ouvert le cycle époxyde par chauffage avec de l'isopropylamine, réalisé de la manière décrite à l'exemple 7 de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 117-119° (benzène-hexane).

Exemple 20

3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne

A une solution du réactif de Grignard préparée à partir de 4,27 g (0,14 atome-gramme) de tournaure de magnésium et de 31,0 g (0,13 mole) de 4-iodoanisole dans 50 ml d'éther, on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 10,0 g (0,07 mole) de 3-cyanobenzofuranne dans 150 ml d'éther. On a agité le mélange

019075

laurane que l'on a ensuite chauffé avec de l'isopropylamine, de la manière précédemment décrite, afin d'obtenir du 2-(4,1,3-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofurane. On a transformé le propenolamine en sel d'acide chlorhydrique correspondant de la manière décrite à l'exemple 1, le produit obtenu possédait un point de fusion de 42-44° (décoloré au sel).

De manière similaire, on a préparé le 2-propyl-3-(4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofurane par traitement de 2-propyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofurane avec de l'épichlorhydrine, cette opération étant suivie de l'ouverture de la fonction époxyde par de l'isopropylamine, de la façon décrite à l'exemple 7.

Exemple 23

On a traité du 2-phénylbenzofurane (7,1 g, 0,040 mole) avec 7,0 g (0,041 mole) de chlorure d'ammoniaque, l'opération étant réalisée conformément au procédé décrit à l'exemple 10, afin d'obtenir du 2-phényl-3-(4'-(2-hydroxybenzoyl)benzofurane).

La déshydratation, la réaction du 2-phényl-3-(4'-(2-hydroxybenzoyl)benzofurane) avec de l'épichlorhydrine et l'ouverture de la fonction époxyde avec de l'isopropylamine ont été réalisées de la manière décrite dans les exemples 5 et 7, afin d'obtenir du 2-phényl-3-(4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofurane, point de fusion 43-44°.

De manière similaire, on a préparé le 2-phényl-3-(3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofurane par réaction du 2-phénylbenzofurane avec un mélange d'acide 3-chloro-4-hydroxybenzoïque, cette réaction étant suivie de la déshydratation, de la réaction avec de l'épichlorhydrine et de l'ouverture de la fonction époxyde avec de l'isopropylamine, conformément au procédé décrit à l'exemple 10.

Exemple 24

2-phényl-3-(4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofurane

On a traité de 2,1 g, (0,009 mole) de 2-benzyl-1-benzofurane avec 7,5 g (0,009 mole) de chlorure d'ammoniaque, l'opération étant réalisée conformément au procédé décrit à l'exemple 10, et le produit du 2-benzyl-3-(4'-(2-hydroxybenzoyl)benzofurane) que l'on a déshydraté avec le chlorure d'acide correspondant pour obtenir du 2-benzyl-3-(4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofurane, point de fusion 14-149°.

019575

laurane que l'on a ensuite chauffé avec de l'isopropylamine, de la manière précédemment décrite, afin d'obtenir du 2-(4'-hydroxy-3-isopropylphénoxy)benzoyle/benzofuranne. On a transformé le propenolaurane en sel d'acide chlorhydrique correspondant de la manière décrite à l'exemple 1, le produit obtenu possédant un point de fusion de 42-44° (décoloré).

De manière similaire, on a préparé le 2-propyl-3-(4'-hydroxy-3-isopropylphénoxy)benzoyle/benzofuranne par traitement de 2-propyl-3-(4'-hydroxybenzoyle)benzofuranne avec de l'épichlorhydrine, cette opération étant suivie de l'ouverture de la fonction époxyde par de l'isopropylamine, de la façon décrite à l'exemple 7.

Exemple 23

On a traité du 2-phénylbenzofuranne (7,1 g, 0,046 mole) avec 7,6 g (0,041 mole) de chlorure d'antimoine, réalisée comme décrit à l'exemple 10, afin d'obtenir du 2-phényl-3-(4'-hydroxybenzoyle)benzofuranne.

La déshydratation, la réaction du 2-phényl-3-(4'-hydroxybenzoyle)benzofuranne avec de l'épichlorhydrine et l'ouverture de cycle époxyde correspondant avec de l'isopropylamine ont été réalisées de la manière décrite dans les exemples 5 et 7, afin d'obtenir du 2-phényl-3-(4'-(2-hydroxy-3-isopropylphénoxy)benzoyle)benzofuranne, point de fusion 137-138°.

De manière analogue, on a préparé le 2-phényl-3-(3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylphénoxy)benzoyle)benzofuranne par la réaction du 2-phénylbenzofuranne avec un mélange d'acide 3-chloro-4-hydroxybenzoïque, cette réaction étant suivie de la déshydratation, de la réaction avec de l'épichlorhydrine et de l'ouverture de cycle époxyde par de l'isopropylamine, comme décrit précédemment.

Exemple 24

2-hydroxy-1-3-(4'-(2-hydroxy-3-isopropylphénoxy)benzoyle)benzofuranne

L'ouverture de cycle époxyde du 2-benzyl-2-benzofuranne avec 17,5 g (0,103 mole) de chlorure d'antimoine, réalisée comme décrit à l'exemple 10, a conduit au 2-benzyl-3-(4'-hydroxybenzoyle)benzofuranne que l'on a déshydraté avec de l'acide chlorhydrique pour obtenir du 2-benzyl-3-(4'-hydroxy-3-isopropylphénoxy)benzofuranne, point de fusion 140-149°.

À une solution de 42,0 g, (0,16 mole) de 2-(4'-chlorobenzoyl)-benzofuranne dans 400 ml d'éthanol et on a chauffé le mélange réactionnel au reflux jusqu'au lendemain. On a concentré la solution sous vide, on y a ajouté du chloroforme et on a lavé la solution chloroformique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on l'a séchée (HgSO_4) et on l'a concentrée de façon à obtenir l'hydrazone correspondante. On a dissous l'hydrazone dans 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec et on a ajouté cette solution, goutte à goutte, et en l'espace de 4 heures, à une suspension de 36,4 g (0,32 mole) de *t*-butylate de potassium dans 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec. On a versé le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau et on a extrait la solution aqueuse par du chloroforme. On a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (HgSO_4) et concentrés sous vide de façon à obtenir du 2-(4'-chlorobenzyl)-benzofuranne que l'on a purifié par chromatographie sur du gel de silice en se servant de tétrachlorure de carbone comme éluant.

L'acylation de 2-(4'-chlorobenzyl)benzofuranne par du chlorure d'anisoyle a été réalisée de la manière décrite à l'exemple 10. La déméthylation, réalisée avec du chlorhydrate de pyridine de la façon précédemment décrite, suivie du traitement du 2-(4'-chlorobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne par de l'épibromhydrine, réalisé conformément au procédé décrit à l'exemple 25 et l'ouverture subséquente du cycle époxyde par de l'isopropylamine, selon le procédé décrit à l'exemple 7, a donné le composé indiqué dans le titre. On a préparé le sel correspondant avec l'acide chlorhydrique de la façon décrite à l'exemple 1, le produit possédant un point de fusion de 115-119°.

Exemple 27

2-(3'-trifluorométhylbenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne

À une solution de 24,6 g (0,127 mole) de *m*-trifluorométhylacétophénone dans 20 ml d'éther anhydre, on a ajouté, sous refroidissement et agitation, 0,15 g de chlorure d'aluminium anhydre et 20,2 g (0,127 mole) de brome. On a concentré le mélange réactionnel sous vide et on a distillé le résidu de façon à obtenir de l' α -bromo-*m*-trifluorométhylacétophénone, point d'ébullition 135-140° (20 mm.)

La substitution d'une quantité équivalente d' α -bromo-*m*-trifluorométhylacétophénone à l' α -bromo-*p*-chloracétophénone

5 à une solution de 42,0 g. (0,16 mole) de 2-(4'-chlorobenzoyl)-benzofuranne dans 400 ml d'éthanol et on a chauffé le mélange réactionnel au reflux jusqu'au lendemain. On a concentré la solution sous vide, on y a ajouté du chloroforme et on a lavé la solution chloroformique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on l'a séchée (HgSO_4) et on l'a concentrée de façon à obtenir l'hydrazone correspondante. On a dissous l'hydrazone dans 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec et on a
 10 ajouté cette solution, goutte à goutte, et en l'espace de 4 heures, à une suspension de 36,4 g (0,32 mole) de *t*-butylate de potassium dans 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec. On a versé le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau et on a extrait la solution aqueuse par du chloroforme. On a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (HgSO_4) et concentrés sous vide de façon
 15 à obtenir du 2-(4'-chlorobenzyl)-benzofuranne que l'on a purifié par chromatographie sur du gel de silice en se servant de tétrachlorure de carbone comme éluant.

L'acylation de 2-(4'-chlorobenzyl)benzofuranne par du chlorure d'anisoyle a été réalisée de la manière décrite à l'exemple 10. La déméthylation, réalisée avec du chlorhydrate de pyridine de la façon précédemment décrite, suivie du traitement du 2-(4'-chlorobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne par de l'épibromhydrine, réalisé conformément au procédé décrit à l'exemple 23 et l'ouverture subséquente du cycle époxyde par
 20 de l'isopropylamine, selon le procédé décrit à l'exemple 7, a donné le composé indiqué dans le titre. On a préparé le sel correspondant avec l'acide chlorhydrique de la façon décrite à l'exemple 1, le produit possédant un point de fusion de 115-119°.

Exemple 27

30 2-(3'-trifluorométhylbenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy]benzoylbenzofuranne

35 A une solution de 24,6 g (0,127 mole) de *m*-trifluorométhylacétophénone dans 20 ml d'éther anhydre, on a ajouté, sous refroidissement et agitation, 0,15 g de chlorure d'aluminium anhydre et 20,2 g (0,127 mole) de brome. On a concentré le mélange réactionnel sous vide et on a distillé le résidu de façon à obtenir de l' α -bromo-*m*-trifluorométhylacétophénone, point d'ébullition 135-140° (20 mm.)

La substitution d'une quantité équivalente d' α -bromo-*m*-trifluorométhylacétophénone à l' α -bromo-*p*-chloracétophénone

019575

l'épichlorhydrine de façon à obtenir un composé époxydé dont on a ensuite ouvert le cycle époxyde avec de l'isopropylamine, de manière à obtenir du 5-bromo-2-(4'-bromophényl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy]benzoyl/benzofuranne.

Exemple 8:

2-*n*-butyl-5-chloro-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy]benzoyl/benzofuranne.

On a chauffé au reflux un mélange de 27 g. (0,16 mole) de 5-chlorobenzofuranne, de 24,5 g (0,16 mole) d'anhydride butyrique, de 16 g (0,20 mole) d'acide butyrique et de 3 g (0,05 mole) d'acide phosphorique, pendant 4 heures, puis on l'a agité à 25° pendant 12 heures. On a alcalinisé le mélange réactionnel avec une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium, on a ajouté du chloroforme au mélange et on a séparé les couches. On a lavé la phase organique avec de l'eau, on l'a séchée (H_2SO_4) et on l'a concentrée sous vide de façon à obtenir du 2-*n*-butyl-5-chlorobenzofuranne.

On a chauffé un mélange de 31,5 g (0,14 mole) de 2-*n*-butyl-5-chlorobenzofuranne et de 35 ml d'hydrazine à 90% dans 70 ml de diéthylène glycol pendant quelques minutes au bain de vapeur. On a ensuite ajouté 23,3 g d'hydroxyde de potassium et on a chauffé le mélange réactionnel au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on a ajouté de l'eau au mélange et on a extrait la solution aqueuse obtenue avec du benzène. On a lavé l'extrait avec de l'eau, une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique et de l'eau, on l'a séché (H_2SO_4) et on l'a concentré sous vide de façon à obtenir du 2-*n*-butyl-5-chlorobenzofuranne, point d'ébullition 70-75° (10-15 mm).

On a acylé du 2-*n*-butyl-5-chlorobenzofuranne (9,5 g, 0,046 mole) par 8 g (0,047 mole) de chlorure d'anicoyl de la manière décrite dans le procédé de l'exemple 10 de façon à obtenir du 2-*n*-butyl-5-chloro-3-(4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne. La dé-méthylation, suivie d'une réaction du 2-*n*-butyl-5-chloro-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne ainsi obtenu sur de l'épichlorhydrine et l'ouverture subéquente du cycle époxyde du composé époxydé formé, à l'aide d'isopropylamine, ont été réalisées conformément aux procédés décrits dans les exemples 9 et 7, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre.

019575

l'épichlorhydrine de façon à obtenir un composé époxydé dont on a ensuite ouvert le cycle époxyde avec de l'isopropylamine, de manière à obtenir du 3-bromo-2-(4'-bromophényl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy]benzofuranne.

9 Exemple 8

2-g-butyl-5-chloro-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy]benzofuranne.

On a chauffé au reflux un mélange de 27 g. (0,16 mole) de 5-chlorobenzofuranne, de 24,5 g (0,16 mole) d'anhydride butyrique, de 16 g (0,20 mole) d'acide butyrique et de 5 g (0,05 mole) d'acide phosphorique, pendant 4 heures, puis on l'a agité à 25° pendant 12 heures. On a alcalinisé le mélange réactionnel avec une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium, on a ajouté du chloroforme au mélange et on a séparé les couches. On a lavé la phase organique avec de l'eau, on l'a séchée (H_2SO_4) et on l'a concentrée sous vide de façon à obtenir du 2-butyl-5-chlorobenzofuranne.

On a chauffé un mélange de 31,5 g (0,14 mole) de 2-butyl-5-chlorobenzofuranne et de 35 ml d'hydrazine à 94% dans 70 ml de diéthylène glycol pendant quelques minutes au bain de vapeur. On a ensuite ajouté 23,5 g d'hydroxyde de potassium et on a chauffé le mélange réactionnel au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on a ajouté de l'eau au mélange et on a extrait la solution aqueuse obtenue avec du benzène. On a lavé l'extrait avec de l'eau, une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique et de l'eau, on l'a séché (H_2SO_4) et on l'a concentré sous vide de façon à obtenir du 2-g-butyl-5-chlorobenzofuranne, point d'ébullition 70-75° (10-15 mm).

On a acylé du 2-g-butyl-5-chlorobenzofuranne (9,5 g. 0,046 mole) par 6 g (0,047 mole) de chlorure d'anicoyl de la manière décrite dans le procédé de l'exemple 10 de façon à obtenir du 2-g-butyl-5-chloro-3-(4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne. La dé-méthylation, suivie d'une réaction du 2-g-butyl-5-chloro-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne ainsi obtenu sur de l'épichlorhydrine et l'ouverture subéquente du cycle époxyde du composé époxydé formé, à l'aide d'isopropylamine, ont été réalisées conformément aux procédés décrits dans les exemples 9 et 7, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre.

019575

au reflux du 2-n-butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-N-acétylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne 4,9 g. (0,01 mole) avec 5 ml d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium dans 20 ml d'eau, pendant une heure. Après refroidissement, on a ajouté du chloroforme au mélange réactionnel, on a séparé les couches et on a lavé la phase organique avec de l'eau, on les a séchées (Na_2SO_4) et concentrées sous vide de façon à obtenir le produit souhaité.

D'une manière analogue, on a pu obtenir les dérivés (2-acétoxy-3-N-acétylamino), (2-acétoxy-3-alcoylamino) et (2-hydroxy-3-N-acétylamino) des autres (2-hydroxy-3-alcoylamino)-benzofurannes décrites dans le présent mémoire.

Exemple 32

Conformément au procédé de l'exemple 31, l'utilisation d'anhydride propionique au lieu d'anhydride acétique, a donné les produits suivants: 2-n-butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-N-propionylisopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne, le 2-n-butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne et le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N-propionylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

De manière similaire, en utilisant de l'anhydride n-butyrique, on a obtenu le 2-n-butyl-3-[4'-(2-n-butyryloxy-3-N-n-butyrylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne, le 2-n-butyl-3-[4'-(2-n-butyryloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne et le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N-n-butyrylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

De façon analogue, on peut obtenir les dérivés (2-propionyloxy-3-N-propionylamino), (2-propionyloxy-3-alcoylamino), (2-hydroxy-3-N-propionylamino), (2-n-butyryloxy-3-N-n-butyrylamino), (2-n-butyryloxy-3-alcoylamino) et (2-hydroxy-3-N-n-butyrylamino) des autres (2-hydroxy-3-alcoylamino)-benzofurannes décrites dans le présent mémoire.

Exemple 33

2-n-butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]-benzofuranne

La substitution d'une quantité équivalente de 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]benzofuranne au 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne dans le procédé décrit à l'exemple 31 a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

De la même manière, l'emploi des autres (2-hydroxy-3-

019575

5 au reflux du 2-n-butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-N-acétylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne 4,9 g. (0,01 mole) avec 5 ml d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium dans 20 ml d'eau, pendant une heure. Après refroidissement, on a ajouté du chloroforme au mélange réactionnel, on a séparé les couches et on a lavé la phase organique avec de l'eau, on les a séchées (Na_2SO_4) et concentrées sous vide de façon à obtenir le produit souhaité.

10 D'une manière analogue, on a pu obtenir les dérivés (2-acétoxy-3-N-acétylamino), (2-acétoxy-3-alcylamino) et (2-hydroxy-3-N-acétylamino) des autres (2-hydroxy-3-alcylamino)-benzofurannes décrits dans le présent mémoire.

Exemple 32

Conformément au procédé de l'exemple 31, l'utilisation d'anhydride propionique au lieu d'anhydride acétique, a donné les produits suivants: 2-n-butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-N-propionylisopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne, le 2-n-butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne et le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N-propionylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

20 De manière similaire, en utilisant de l'anhydride n-butyrrique, on a obtenu le 2-n-butyl-3-[4'-(2-n-butyryloxy-3-N-n-butyrylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne, le 2-n-butyl-3-[4'-(2-n-butyryloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne et le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N-n-butyrylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

25 De façon analogue, on peut obtenir les dérivés (2-propionyloxy-3-N-propionylamino), (2-propionyloxy-3-alcylamino), (2-hydroxy-3-N-propionylamino), (2-n-butyryloxy-3-N-n-butyrylamino), (2-n-butyryloxy-3-alcylamino) et (2-hydroxy-3-N-n-butyrylamino) des autres (2-hydroxy-3-alcylamino)-benzofurannes décrits dans le présent mémoire.

Exemple 33

2-n-butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]-benzofuranne

35 La substitution d'une quantité équivalente de 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]benzofuranne au 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne dans le procédé décrit à l'exemple 31 a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

De la même manière, l'emploi des autres (2-hydroxy-3-

019575

D'une manière analogue, lorsque l'on a substitué les quantités équivalentes de 3-chloro-1-pentène au 3-chloro-2-méthylpropène dans le procédé décrit dans l'exemple 17 et que l'on a ensuite traité le produit par de l'acide p-chloroperoxybenzoïque pour ensuite chauffer le composé obtenu avec de l'isopropylamine selon le mode opératoire décrit plus haut, on a obtenu un mélange de 2-n-butyl-3-[4'-(1-éthyl-2-hydroxy)-3-isopropylamino]propoxybenzoyl/benzofuranne et de 2-n-butyl-3-[4'-(3-éthyl-2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl/benzofuranne que l'on a séparés par chromatographie sur alumine.

Exemple 3:

Lorsque l'on a substitué une quantité équivalente de diéthylamine à l'isopropylamine ou à la pipéridine dans les modes opératoires décrits dans les exemples 1 et 3, on a obtenu du 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-diéthylamino)propoxybenzoyl/benzofuranne.

D'une manière analogue, la réaction de 2-n-butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl/benzofuranne sur de la di-n-butylamine a permis d'obtenir le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-di-n-butylamino)propoxybenzoyl/benzofuranne.

De même, la substitution de 11-éthyl-11-méthylamine à l'isopropylamine ou à la pipéridine dans les modes opératoires décrits dans les exemples 1 et 3, a permis d'obtenir le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-1-éthyl-11-méthylamino)propoxybenzoyl/benzofuranne.

Exemple 37

La substitution d'une quantité équivalente d'un des benzofurannes énumérés ci-dessous:

5-bromobenzofuranne

6-chlorobenzofuranne

7-chlorobenzofuranne

4-méthylbenzofuranne

5-méthylbenzofuranne

5-éthylbenzofuranne

au 5-chlorobenzofuranne dans le procédé de l'exemple 29, suivie d'une réaction à l'hydrazine, d'une acylation, d'une déméthylation, d'une réaction d'époxyde et d'une ouverture du cycle époxyde du composé époxydé formé par de l'isopropylamine, selon les modes opératoires décrits plus haut, a permis d'obtenir finalement les benzofurannes substitués suivants:

019675

D'une manière analogue, lorsque l'on a substitué les quantités équivalentes de 3-chloro-1-pentène au 3-chloro-2-méthylpropène dans le procédé décrit dans l'exemple 17 et que l'on a ensuite traité le produit par de l'acide p-chloroperoxybenzoïque pour ensuite chauffer le composé obtenu avec de l'isopropylamine selon le mode opératoire décrit plus haut, on a obtenu un mélange de 2-n-butyl-3-[4'-(1-éthyl-2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne et de 2-n-butyl-3-[4'-(3-éthyl-2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne que l'on a séparés par chromatographie sur alumine.

Exemple 3:

Lorsque l'on a substitué une quantité équivalente de diéthylamine à l'isopropylamine ou à la pipéridine dans les modes opératoires décrits dans les exemples 1 et 3, on a obtenu du 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-diéthylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

D'une manière analogue, la réaction de 2-n-butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranne sur de la di-n-butylamine a permis d'obtenir le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-di-n-butylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

De même, la substitution de N-éthyl-N-méthylamine à l'isopropylamine ou à la pipéridine dans les modes opératoires décrits dans les exemples 1 et 3, a permis d'obtenir le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N-éthyl-N-méthylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

Exemple 37

La substitution d'une quantité équivalente d'un des benzofurannes énumérés ci-dessous:

5-bromobenzofuranne

6-chlorobenzofuranne

30 7-chlorobenzofuranne

4-méthylbenzofuranne

5-méthylbenzofuranne

5-éthylbenzofuranne

ou 5-chlorobenzofuranne dans le procédé de l'exemple 29, suivie d'une réaction à l'hydrazine, d'une acylation, d'une déméthylation, d'une réaction d'époxyde et d'une ouverture du cycle époxyde du composé époxydé formé par de l'isopropylamine, selon les modes opératoires décrits plus haut, a permis d'obtenir finalement les benzofurannes substitués suivants:

019575

- 5-bromo-2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne
 2-n-butyl-1-6-chloro-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne
 5 2-n-butyl-1-7-chloro-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne
 2-n-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]-4-éthylbenzofuranne
 2-n-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]-5-éthylbenzofuranne
 10 2-n-butyl-1-5-éthyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

Exemple 15

- Lorsque l'on a substitué une quantité équivalente de
 15 5-chloro-2-éthylbenzofuranne au 2-n-butylbenzofuranne dans le procédé de l'exemple 10 et que l'on a déméthylé le produit obtenu avec un chlorhydrate de pyridine, cette opération étant suivie d'un traitement de l'hydroxyphényl benzofuranyl cétone par de l'épichlorohydrine et d'une ouverture subséquente du cycle époxyde du composé époxydé formé par l'isopropylamine, selon les modes opératoires décrits plus haut, on a obtenu le 5-chloro-2-éthyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]-benzofuranne.

- D'une manière similaire, le 3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]-2-phényl-7-trifluorométhylbenzofuranne est
 25 obtenu par substitution d'une quantité équivalente de 2-phényl-7-trifluorométhylbenzofuranne au 2-n-butylbenzofuranne dans le procédé décrit à l'exemple 10, le mode opératoire en question étant suivi des stades de déméthylation, le traitement par de l'épichlorohydrine et de chauffage du composé époxydé ainsi formé avec
 30 de l'isopropylamine.

Exemple 19

2-n-butyl-1-3-[3'-éthoxy-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne

- On a chauffé au reflux un mélange de 17,4 g (0,1 mole) de 2-n-butylbenzofuranne et 19,1 g (0,1 mole) de 4-acétoxy-3-méthoxy-benzonitrile dans 20 ml d'acide trifluoroacétique, pen-
 35 dant 3 heures. On a refroidi le mélange réactionnel, on l'a dilué avec 200 ml d'eau et on a extrait la solution aqueuse ainsi obtenue avec de l'éther. On a concentré les extraits jusqu'à sic-

019675

cité et on a dissous le résidu dans 100 ml d'éthanol pour le chauffer ensuite avec 20 ml d'une solution aqueuse à 10% de carbonate de sodium pendant 2 heures. On a concentré le mélange, on a extrait le résidu par de l'éther et on a séché les extraits pour les concentrer ensuite sous vide de façon à obtenir du 2-n-butyl-3-(3'-méthoxy-4'-hydroxybenzoyl)-benzofuranne.

On a fait réagir du 2-n-butyl-3-(3'-méthoxy-4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne sur de l'épichlorohydrine et on a chauffé le composé époxydé ainsi obtenu avec de l'isopropylamine de la manière précédemment décrite afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 40

2-(4'-aminobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuranne

La substitution d'une quantité équivalente d' α -bromo-p-nitroacétophénone à α -bromo-p-chloracétophénone dans le procédé décrit dans l'exemple 26 a permis d'obtenir le 2-(4'-nitrobenzoyl)benzofuranne.

On a ajouté en plusieurs fois du borohydrure de sodium (7,4 g, 0,2 mole) à une solution rapidement agitée de 26,7 g (0,1 mole) de 2-(4'-nitrobenzoyl)benzofuranne dans du méthanol. On a agité le mélange réactionnel à 25° pendant une heure, puis on l'a refroidi par addition d'eau. On a extrait la suspension aqueuse par du chloroforme, on a séché les extraits (H_2SO_4) et on a chassé le solvant sous vide de façon à obtenir du 2-(α -hydroxy-4'-nitrobenzyl)benzofuranne que l'on a immédiatement transformé en α -chlorure correspondant par réaction sur du chlorure de thionyle, 14,3 g (0,12 mole).

On a agité un mélange de 13,6 g (0,36 mole) de borohydrure de sodium et de 14,4 g (0,05 mole) de 2-(α -chloro-4'-nitrobenzyl)benzofuranne dans 200 ml d'une solution aqueuse à 60% de diglyme, à 50°, pendant quatre heures. On a ensuite refroidi le mélange réactionnel et on a ajouté de l'hexane puis 4,0 g (0,1 mole) d'hydroxyde de sodium. On a séparé les couches et on a séché la phase organique (H_2SO_4) pour la concentrer ensuite afin d'obtenir le 2-(4'-nitrobenzyl)benzofuranne.

On a acylé du 2-(4'-nitrobenzyl)benzofuranne à l'aide de chlorure d'anisoyle de la manière décrite à l'exemple 10. La déméthylation réalisée avec du chlorhydrate de pyridine de la façon décrite plus haut, a permis d'obtenir du 3-(4'-hydroxybenzoyl)-2-

019675

(4'-nitrobenzyl)benzofuranne.

On a ajouté du 3-(4'-hydroxybenzoyl)-2-(4'-nitrobenzyl) benzofuranne (37,3 g, 0,1 mole), par petites fractions, à 50,4 g (0,25 mole) de chlorure stanneux dihydraté dans 70 ml d'acide chlorhydrique concentré. On a chauffé le mélange réactionnel à 50° pendant trois heures, puis on l'a agité à 25° pendant 12 heures. Le refroidissement (bain de glace) a accéléré la précipitation du sel produit que l'on a recueilli par filtration et dissous dans de l'eau. On a alcalinisé la solution aqueuse par l'addition d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium et on l'a extraite par du chloroforme. On a séché les extraits (H_2SO_4) et on les a concentrés de façon à obtenir du 2-(4'-aminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne.

La réaction de 2-(4'-aminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl) benzofuranne sur de l'épichlorhydrine, suivie de l'ouverture subséquente du cycle époxyde du composé époxydé ainsi formé par de l'isopropylamine de la manière décrite plus haut, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 41

20 2-(4'-N,N-diméthylaminobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne

On a chauffé au reflux un mélange de 2-(4'-aminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne (34,3 g, 0,1 mole) de 35,3 g (0,25 mole) d'iodure de méthyle et de 31,0 g (0,3 mole) de carbonate de sodium dans 250 ml d'eau, pendant 3 heures, puis on l'a refroidi jusqu'à 25° et on l'a extrait par du chloroforme. On a séché les extraits (H_2SO_4) et on les a concentrés sous vide de façon à obtenir du 2-(4'-N,N-diméthylaminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne.

Le traitement de 2-(4'-N,N-diméthylaminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne par de l'épichlorhydrine avec ouverture subséquente du cycle époxyde du composé époxydé ainsi formé par de l'isopropylamine selon les procédés décrits plus haut, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 42

35 2-(3'-amino-4'-hydroxybenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne

On a versé une solution de 20 g (0,105 mole) d'iodure cuivreux dans 400 ml d'hydroxyde d'ammonium, sous agitation, dans une solution de 15,4 g (0,105 mole) de m-nitrophénylacétylène dans

300 ml d'éthanol. On a laissé reposer le mélange pendant 30 minutes, puis on l'a filtré et on lavé le produit obtenu à cinq reprises chaque fois avec de l'eau, de l'éthanol et de l'éther, de façon à obtenir du p-nitrophénylacétylure cuivreux.

On a chauffé un mélange de 5,3 g (0,024 mole) de p-iodophénol et de 5,0 g (0,024 mole) de p-nitrophénylacétylure cuivreux dans 100 ml de pyridine au reflux pendant 7 heures, sous atmosphère d'azote. On a versé le mélange réactionnel dans de l'eau, on a filtré la suspension aqueuse et on a extrait le résidu avec du chlorure de méthylène. On a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (CaCl_2) et concentrés de façon à obtenir du 2-p-nitrophénylbenzofuranne.

L'acétylation de 2-p-nitrophénylbenzofuranne par du chlorure d'anisoyle a été réalisée selon le procédé décrit à l'exemple 10. La déméthylation par du chlorhydrate de pyridine, réalisée de la façon précédemment décrite, a permis d'obtenir du 3-(4'-hydroxybenzoyl)-2-(3'-nitrophényl)benzofuranne.

On a préparé du 2-(3'-aminophényl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne par réduction du 3-(4'-hydroxybenzoyl)-2-(3'-nitrophényl)benzofuranne conformément au procédé décrit à l'exemple 40. La réaction de ce composé sur de l'épichlorhydrine, suivie de l'ouverture du cycle époxyde du composé époxydé ainsi obtenu par de l'isopropylamine, selon le procédé décrit plus haut, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 43

2-(3'-N-éthylanilino)-3-(4'-(2-hydroxy-3-isopropylanino)-propoxybenzoyl)benzofuranne

La substitution de 52,9 g (0,1 mole) de 2-(3'-anilino)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne et de 15,6 g (0,1 mole) d'iodure d'éthyle au 2-(4'-aminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne et à l'iodure de méthyle respectivement dans le procédé décrit à l'exemple 41, a permis d'obtenir le 2-(3'-N-éthylanilino)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne.

Le traitement du 2-(3'-N-éthylanilino)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne par de l'épichlorhydrine, suivi de l'ouverture du cycle époxyde du composé époxydé ainsi obtenu par de l'isopropylamine, conformément aux procédés décrits plus haut, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 44

Lorsque des quantités équivalentes de o-hydroxyacétophé-

019675

none ou de *p*-hydroxybenzophénone ont été substitués au salicylaldéhyde et que l'*α*-bromo-*p*-méthoxyacétophénone a été substitué à l'*α*-bromo-*p*-chloracétophénone, dans le procédé décrit à l'exemple 25, on a finalement obtenu du 3-méthyl-2-(4'-méthoxybenzoyl)-benzofuranne et du 3-phényl-2-(4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne.

La déméthylation du 3-méthyl-2-(4'-méthoxybenzoyl)-benzofuranne par du chlorhydrate de pyridine, réalisée de la manière précédemment décrite, suivie d'un traitement du 3-méthyl-2-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne par de l'épichlorhydrine et de l'ouverture subséquente du cycle époxyde du composé époxydé intermédiaire par de l'isopropylamine, réalisée de la manière précédemment décrite, a donné le 2-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]-3-méthylbenzofuranne.

De manière similaire, on a déméthylé du 3-phényl-2-(4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne et on a fait réagir le 2-(4'-hydroxybenzoyl)-3-phénylbenzofuranne ainsi obtenu sur de l'épichlorhydrine, cette réaction étant suivie de l'ouverture du cycle époxyde du composé époxydé ainsi formé par l'isopropylamine de façon à obtenir du 2-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]-3-phénylbenzofuranne.

Exemple 45

L'acylation du 5-*t*-butoxy-2-éthylbenzofuranne avec du chlorure d'acétyle, selon le procédé décrit à l'exemple 10, suivie d'une déméthylation, d'une réaction sur de l'épichlorhydrine et de l'ouverture du cycle époxyde du composé époxydé ainsi obtenu par de l'isopropylamine, a permis d'obtenir le 5-*t*-butoxy-2-éthyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

De manière similaire, on a acylé du 2-(2-éthoxybenzyl)benzofuranne et on a déméthylé le 2-(4'-éthoxybenzyl)-3-(4'-méthoxybenzoyl)-benzofuranne, puis on a traité le produit obtenu par de l'épichlorhydrine et on a provoqué l'ouverture du cycle époxyde du composé époxydé obtenu par l'isopropylamine, de façon à obtenir du 2-(4'-éthoxybenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

Exemple 46

Lorsque l'on a substitué une quantité équivalente de 4-méthoxybenzofuranne ou de 5-méthoxybenzofuranne au 5-chlorobenzofuranne dans le procédé décrit à l'exemple 25, on a obtenu du

010575

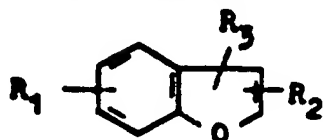
2-n-butyl-4-méthoxybenzofuranne et du 2-n-butyl-5-méthoxybenzofuranne.

- 5 La réaction des 2-n-butyl-4- et 5-méthoxybenzofurannes sur du 4-acétoxybenzonitrile et l'hydrolyse des produits obtenus avec une solution aqueuse de carbonate de sodium, selon le procédé décrit à l'exemple 39, suivie d'une réaction des 2-n-butyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)-4- et 5-méthoxybenzofurannes ainsi formés sur de l'épichlorhydrine et d'ouvertures subséquentes des cycles (poxys des composés époxydés obtenus par l'isopropylamine, réalisées de la façon précédemment décrite, a respectivement donné le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]-4-méthoxybenzofuranne et le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]-5-méthoxybenzofuranne.
- 10

019575

REVENDICATIONS

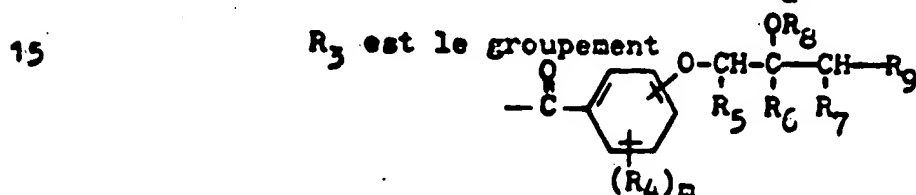
1. Composés répondant à la formule de structure suivante:



dans laquelle

R_1 est de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle;

R_2 est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle $(CH_2)_n$ où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, halogène, NH_2 , NH (alcoyle inférieur) ou N (alcoyle inférieur) $_2$;



R_4 est de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur;

20 m est égal à 1 ou à 2;

R_5 , R_6 et R_7 représentent chacun de l'hydrogène ou bien l'un des symboles R_5 , R_6 et R_7 représente un radical méthyle ou éthyle;

25 R_8 est de l'hydrogène ou un groupe alcanoylo inférieur; et

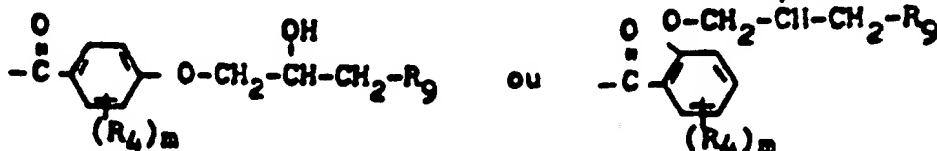
R_9 est un radical NH (alcoyle inférieur), N (alcoyle inférieur) $_2$, NH (benzyle), N (alcanoylo inférieur)(alcoyle inférieur), pipéridino, pyrrolidino, morpholino ou succinimido; ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

30 2. Composés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que R_2 est de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ou phényle $(CH_2)_n$ où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle porte éventuellement des substituants méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou chlore, R_5 , R_7 et R_6 sont de l'hydrogène, R_6 est de l'hydrogène ou un groupe méthyle et R_9 est un groupe NH (isopropyle) ou NH (*t*-butyle).

3. Composés suivant la revendication 2, caractérisés

en ce que R_1 est de l'hydrogène ou du chloro en position 3, R_4 est de l'hydrogène ou un atome d'halogène, m est égal à 1 et R_6 est de l'hydrogène.

4. Composés suivant la revendication 3, caractérisés en ce que R_1 est de l'hydrogène, R_3 est un groupement



- 10 R_4 est de l'hydrogène ou du chlore et m est égal à 1.

5. 2- n -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

6. 2- n -butyl-3-[3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

- 15 7. 2- n -butyl-3-[4'-chloro-2'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

8. 2-(4'-chlorobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

9. Compositions pharmaceutiques à activité vasodilatatrice sur les vaisseaux coronaires, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, en association avec un excipient pharmaceutique.

Reçu le 7. 9. 1974.
Inchkin
Corviation

PPM P. 10. 10. 1974

Y-2-2